Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. E. Meyer

Über die Häufung der Fälle von Anaemia perniciosa, ihre Ursachen und einige prinzipielle Gesichtspunkte

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Georgia-Augusta-Universität

zu

Göttingen

vorgelegt

von

Carl Oestreich

aus

Bad Wildungen

1926

Referent: *Prof. Dr. Seyderhelm*

Korreferent: *Prof. Dr. E. Meyer*

Über die Häufung der Fälle von Anaemia perniciosa, ihre Ursachen und einige prinzipielle Gesichtspunkte

Von

Carl Oestreich

Mit 5 Kurven im Text

Die Anaemia perniciosa *Biermer* hat in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der Fachwelt in immer größerem Maße auf sich gezogen. Sie ist an die Stelle der früher so häufigen, jetzt so seltenen Chlorose getreten und heute zur wichtigsten und häufigsten Bluterkrankung geworden.

Es hatte den Anschein, als ob in den letzten Jahren eine erhebliche Zunahme dieses Krankheitsbildes vor sich gegangen wäre. Und nicht nur das hat das Interesse der Wissenschaft in immer steigendem Maße erweckt, sondern auch vor allem die interessanten Ergebnisse der Forschung der vergangenen Jahre, die die letzte Ursache der perniziösen Anämie mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit in den Darm verlegen, von dem aus unter gewissen pathologischen Bedingungen die Blutgifte resorbiert werden, die die perniziöse Anämie erzeugen. Durch diese Erkenntnis ist man einer kausalen Behandlung der bisher für unheilbar angesehenen schweren, stets in kürzerer oder längerer Zeit ad exitum führenden Erkrankung um einen Riesenschritt näher gerückt, und es wird vielleicht in einer hoffentlich nicht allzu entfernten Zukunft möglich sein, die letzten Ursachen der perniziösen Anämie zu beseitigen, die Krankheit zu heilen, genau analog den Fällen, deren Ursachen längst erkannt sind, der Bothriozephalusanämie, der gleichen Erkrankung, bei Tänien (Dervis) und ähnlichen Wurmerkrankungen, die durch Beseitigung der Ursache restlos zur Heilung kommen.

Durch alle diese Fragen angeregt, sah sich die Berliner Medizinische Gesellschaft veranlaßt, ein Rundschreiben aufzulegen, in dem alle diese Fragen aufgerollt werden, und es ist zu erwarten, daß durch eine Zusammenstellung aller Fälle im Deutschen Reiche eine weitere Klärung des Krankheitsbildes und seiner Ursachen sich erzielen lassen muß.

Der Beantwortung dieses Fragebogens durch Zusammenstellung der in der Medizinischen Klinik und Poliklinik Göttingen beobachteten Krankheitsfälle von perniziöser Anämie dient diese Arbeit. Sie erfaßt alle hier beobachteten perniziösen Anämien seit 1908, insgesamt 197 Patienten, 136 Männer und 61 Frauen; letztere alle verheiratet.

Die Ansichten der verschiedenen Autoren über die Mehrbeteiligung von Frauen und Männern gehen sehr auseinander. So geben deutsche und finnische Forscher *(H. Müller, Lazarus, Grawitz, Türk, Schaumann, Saltzmann)* eine bevorzugte Beteiligung des weiblichen Geschlechts an. *Lazarus* fand bei aus drei Krankenhäusern Berlins stammenden perniziösen Anämie-Kranken unter 274 Fällen 102 = 37,5% Männer und 172 = 62,5% Frauen.

Dabei gibt er ausdrücklich an, daß die Frauenstationen geringere Gesamtfrequenz aufwiesen als die Männerstationen, woraus die Mehrbeteiligung der Frau noch eindrucksvoller erscheint.

Schaumann und *Saltzmann* sahen bei 520 perniziös Anämischen 228 = 43,8% Männer und 292 = 56,2% Frauen. Die gegenteilige Angabe machen englische und amerikanische Autoren *(Gulland* und *Goodall, Byrom, Brainwell, Cabot)* und auch *Strieck* in seiner Zusammenstellung der Rostocker Fälle von 1900—1920. Bei *Gulland* und *Goodalls* 500 Kranken fanden sich 329 = 65,8% männliche und 171 = 34,2% weibliche Kranke. Unter *Cabots* 1157 Fällen (110 eigene) 723 = 62,5% Männer und 434 = 37,5% Frauen. *Strieck* beschreibt unter 165 Fällen eine Beteiligung von 109 = 66% Männern und 56 = 34% Frauen. Auch wir fanden das männliche Geschlecht mit etwa demselben Verhältnis bevorzugt beteiligt: 69% Männer und 31% Frauen.

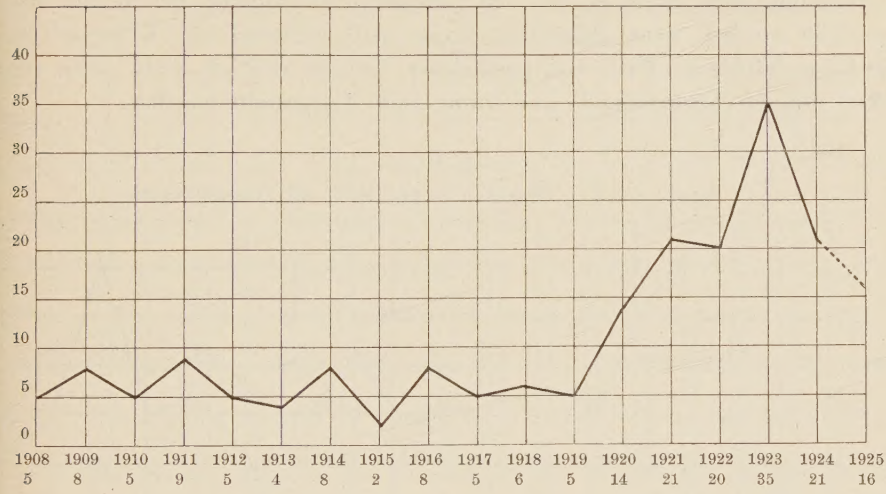
Das Material der Klinik im allgemeinen und so auch der an perniziöser Anämie Erkrankten bezieht sich etwa auf die ganze südliche Hälfte der Provinz Hannover, den nordwestlichen Teil Thüringens, einen Teil Hessen-Nassaus (Bebra, Kassel und nördlich); aber das Krankheitsbild wurde hier auch bei Patienten festgestellt, die aus entfernteren Gegenden stammten: so aus Westfalen, Hamburg und Brandenburg.

Zunächst interessiert vor allem die durch die Statistik erwiesene Frequenzbewegung der Erkrankung: Ist eine Häufung des Krankheitsbildes in den letzten Jahren zu beobachten oder nicht?

Es ist, wie am klarsten aus unten stehender graphischer Darstellung

ersichtlich ist, eine erhebliche Zunahme nach dem Kriege festzustellen, wenigstens bis 1923.

1. Kurve
absolute Zahl der von 1908—1925 beobachteten p. A. Fälle



Die Kurve zeigt, daß die Frequenzzahl, die sich vor 1919 in etwa gleicher Höhe hielt, jährlich im Mittel 5 Patienten, seitdem bis 1923 rapide ansteigt (35 perniziöse Anämie-Fälle 1923) und dann wieder eine erhebliche Abnahme erkennen läßt.

Es blieb jedoch bei dieser Kurve eine Fehlerquelle unberücksichtigt, die darin liegt, daß die Allgemeinfrequenzzahlen der Klinik und Poliklinik stets im Steigen waren, 5744 im Jahre 1908 gegen 11263 1924, und noch weit mehr 1925. (Abschluß erst am 1. April 1926, deshalb wurde der letzte Teil der Kurve, der vergleichend geschätzt wurde, punktiert gezeichnet.) Durch Außerachtlassung dieser steigenden Frequenzzahlen müßte selbst bei prozentual nicht vermehrter Erkrankung ein Ansteigen der Frequenzkurve erfolgen und damit eine scheinbare Zunahme des Krankheitsbildes vorgetäuscht werden.

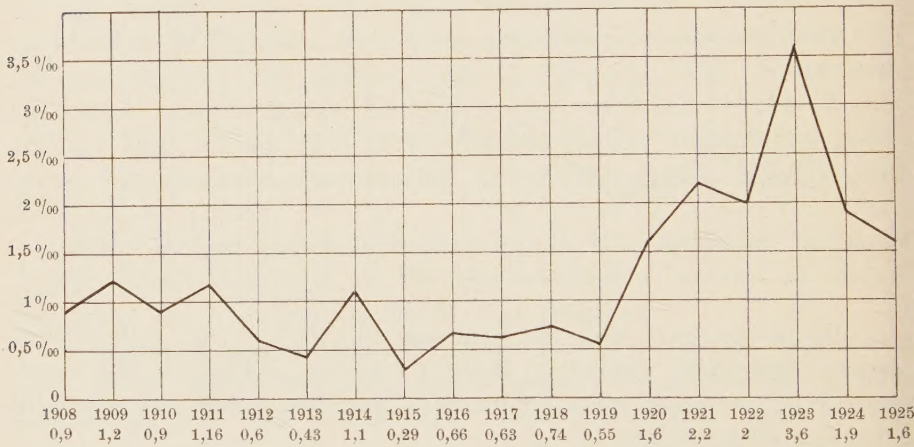
Um diese Fehlerquellen auszuschalten, wurde in jedem Jahre die Anzahl der Biermer-Anämien von 1000 Patienten berechnet. Daraus ergab sich folgende korrigierte Kurve, die die pro Mille Anzahl der perniziösen Anämie-Kranken zur Gesamtfrequenz darstellt.

Aus dieser Kurve ist zu ersehen, daß bis 1914 eine durchschnittliche Frequenz von etwa $1\,^0/_{00}$ aller Kranken bestand, eine Ausnahme bilden nur die Jahre 1912 und 1913 mit 0,6 bzw. $0{,}43\,^0/_{00}$. Während der ganzen Kriegsjahre sank die Erkrankungszahl auf etwa $0{,}6\,^0/_{00}$, doch verdient hier-

bei Berücksichtigung, daß Klinik und Poliklinik in stets steigendem Maße zur Unterbringung und Behandlung von Militärpersonen herangezogen wurden, wodurch die pro Millezahl der perniziösen Anämie-Kranken mehr als der tatsächlichen Frequenzzahl entsprach, herabgedrückt wurde, da die aufgenommenen Soldaten bei den Frequenzaufstellungen der Klinik mitgezählt wurden, ganz abgesehen davon, daß während der Kriegszeit die anfangs leichteren Fälle von perniziöser Anämie vielfach wohl nicht zum Arzt gingen (Ärztemangel) und somit nicht festgestellt wurden.

2. Kurve

Anzahl der p. A. Kranken in pro Mille der Gesamtfrequenz



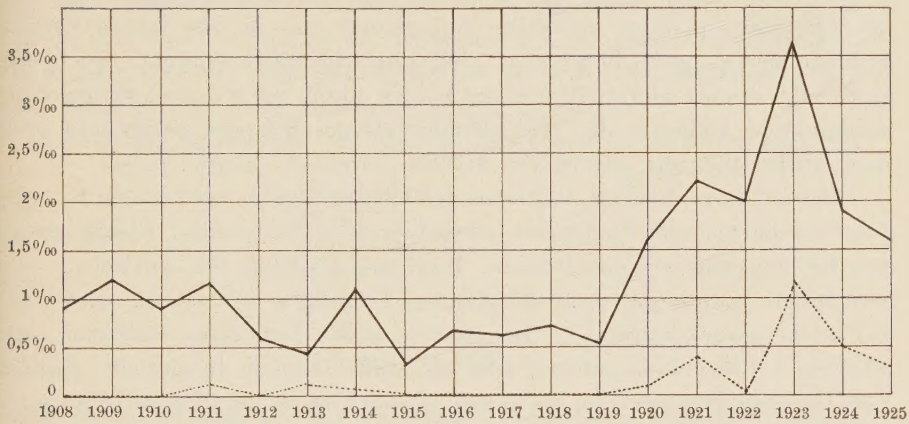
Ein Blick auf die Kurve lehrt, daß von 1920 bis 1921 eine starke Zunahme des Krankheitsbildes eingesetzt hat. Eine Steigerung von etwa 1 ‰ auf 2 ‰, daß die erreichte Frequenzhöhe 1922 und auch 1924/25 ungefähr erhalten wurde; eine Ausnahme macht mit einem erheblichen Gipfelpunkt nach oben das Jahr 1923 mit 3,6 ‰, das Jahr der wildesten Inflation, vielleicht durch besondere unten erwähnte Verhältnisse bedingt.

Zur Erklärung der Frequenzsteigerung in den letzten Jahren wird von vielen Seiten (so auch von *Strieck* in seiner Zusammenstellung in Rostock, wobei auch schon eine Frequenzsteigerung gegen Ende erkennbar war, von *Schaumann, Saltzmann* u. a.) angenommen, daß in der Hauptsache in der besseren Diagnosestellung seitens der Ärzteschaft der Grund zu suchen sei. Wir möchten auf Grund dieser Statistik eine solche Erklärung unbedingt, wenigstens für das Universitätsgebiet Göttingen, ablehnen. Eine erhebliche Verbesserung der Blutuntersuchungsmethoden im Jahre 1919, die den nachfolgenden Anstieg erklären könnte, ist gewiß auch nicht erfolgt. Zur Erläuterung des Einflusses der Ärzteschaft bei der Diagnosestellung der Er-

krankung möge untenstehende Kurve dienen, die die Kurve 2 und darunter, punktiert gezeichnet, die im gleichen pro Milleverhältnis berechnete Anzahl der vom Arzt festgestellten und überwiesenen Fälle darstellt.

3. Kurve

Kurve 2 mit [punktiert] der im gleichen pro Mille-Verhältnis berechneten, vom Arzt festgestellten Anzahl



Wie die Kurve zeigt, bewegt sich die vom Arzt diagnostizierte Anzahl etwa parallel der Gesamtfrequenzkurve bzw. der erhöhten oder erniedrigten allgemeinen Häufigkeit, wobei jedoch der Anteil der vom Arzt diagnostizierten Fälle prozentual zum mindesten gleichbleibt. Und die Abnahme der vom Arzt überwiesenen Patienten in den letzten beiden Jahren trotz aufklärender Arbeit der Klinik beweist geradezu, daß bessere Aufklärung und Diagnosestellung der Ärzteschaft absolut keine maßgebende Rolle gespielt hat, sondern daß die Frequenzkurve das tatsächliche Verhältnis der perniziösen Anämie zeigt.

Eine Zunahme der Zahl der an perniziöser Anämie Erkrankten mit Höhepunkt 1923 ist auch dann festzustellen, wenn man die zweite Kurve von der ersten abzieht und somit nur die in Klinik und Poliklinik allein festgestellten Erkrankungen berücksichtigen würde. Sicher ist jedenfalls, selbst unter Berücksichtigung aller Umstände, eine wirklich erhebliche Frequenzsteigerung der Erkrankung bis 1923. Seitdem hat jedoch eine deutliche Abnahme der Häufigkeit stattgefunden. Die Anzahl der Erkrankten ist von 3,6‰ 1923 auf 1,6‰ 1925 gesunken, und die fallende Tendenz der Kurve läßt weiteres Absinken erhoffen.

Als Ursache der Zunahme bis 1923 wurde ein zeitlicher Zusammenhang mit Seuchen, Grippe-Epidemien usw. nicht beobachtet, ebenfalls nicht ein häufigeres Vorkommen von Wurmerkrankungen (Bothriozephalus u. a.),

durch die eine Erklärung möglich erscheinen würde. Dagegen ist sehr wahrscheinlich die gewaltige Umwälzung in der Volksernährung während des Krieges und nachher, durch die Darmerkrankungen begünstigt und vielleicht der Boden für intestinale Blutintoxikation vorbereitet wurde, mit als Ursache anzusprechen. Besonders dafür spricht die starke Zunahme im Inflationsjahr 1923, das Jahr einer besonderen, unregelmäßigen, unzuverlässigen Ernährung, in dem alles für Papiermark Käufliche (auch an Lebensmitteln) planlos, unbesehen aufgekauft und in den Intestinaltrakt gestopft wurde, unbeschadet einer vielleicht schlechten Qualität. Auch die große allgemeine Unterernährung des Volkes, durch die Kriegsaushungerung bedingt, mag vielleicht die Widerstandskraft des Körpers geschwächt und einer Ausbreitung der perniziösen Anämie Vorschub geleistet haben.

Besonders zahlreiches Auftreten der Erkrankung in bestimmten Gegenden, Ortschaften oder Stadtteilen wurde hier nicht beobachtet. Ebensowenig eine Bevorzugung gewisser Rassen. Auch eine Häufung des Auftretens von perniziösen Anämie-Fällen in der gleichen Familie in den letzten Jahren ist hier nicht vorgekommen. — Im ganzen wurde familiäres Auftreten seit 1908 bei 5 Erkrankten gesehen oder als wahrscheinlich festgestellt: einmal 1910 bei einer Maurersfrau, die angab, ihre Schwester sei 1908 an Blutarmut mit gleichen Erscheinungen wie bei ihr gestorben, und im gleichen Jahre bei einem Briefträger, der erzählte, sein Vater sei mit 74 Jahren unter zunehmender Blässe und gelblicher Hautfarbe gestorben. Eine andere 1920 erkrankte Patientin gab an, ihre Schwester sei 1918 an der gleichen Erkrankung gestorben, das gleiche behauptete 1922 ein Patient von seiner Mutter. Der sicherste Fall familiären Auftretens wurde 1923 bei einer Patientin beobachtet, die angab, außer ihr sei sowohl der Vater als auch ein Zwillingsbruder an der gleichen schweren Blutarmut erkrankt (der Bruder wurde damals wegen perniziöser Anämie im Bielefelder Städtischen Krankenhause behandelt). —

Eine Häufung von Teilsymptomen der perniziösen Anämie: Achylia gastrica, Möllersche Glossitis oder von konstitutionellen Bluterkrankungen in Familien der perniziösen Anämie-Kranken ist hier nicht aufgefallen.

Dagegen scheint nach unseren Erfahrungen eine gewisse Bevorzugung mancher Berufe vorzukommen. So waren Eisenbahner und in der Landwirtschaft beschäftigte Arbeiter mit je 12% an den beobachteten 197 perniziösen Anämie-Fällen beteiligt; Maurer mit 7—8%; Kutscher mit 4%; verhältnismäßig hoch, etwa mit je 3%, waren Schlosser, Bergleute, Tischler, Zimmerleute, Schneider und Schiffer vertreten. Die übrigen verteilten sich etwa zu gleichen Teilen auf verschiedene Berufe. Dabei möchten wir der anscheinend hohen Beteiligung der landwirtschaftlichen Arbeiter keine große Bedeutung zuerkennen, da diese 12% etwa der Zusammensetzung der

Bevölkerung hier oder wenigstens der die Klinik Aufsuchenden entspricht. Hingegen ist die hohe Beteiligung der Eisenbahner immerhin auffallend, da diese im gesamten Krankenmaterial nur etwa 6% ausmachen. Desgleichen entsprechen der relativ hohen Beteiligung mit 8% Maurer mit perniziöser Anämie nur 2% des gesamten Krankenmaterials. Daraus ist gewiß eine bevorzugte Beteiligung von Eisenbahnern, Maurern ersichtlich, die sich vielleicht dadurch erklären läßt, daß diese Berufe infolge ihrer durch den Beruf bedingten unregelmäßigen Lebensweise Schädigungen des Magen-Darmkanals mit Begünstigung der die perniziöse Anämie verursachenden Noxe weitaus mehr als andere ausgesetzt sind.

Was das Lebensalter der Erkrankten anbetrifft, so waren erkrankt:

von 10—19 Jahren	1%
„ 20—29 „	4 „
„ 30—39 „	19 „
„ 40—49 „	30 „
„ 50—59 „	33 „
„ 60—69 „	12 „
„ 70 Jahren und darüber . .	1 „

also eine Bevorzugung des mittleren Lebensalters, besonders der Jahre zwischen 40 und 60. Die gleichen Angaben machen auch andere Autoren, so *Strieck* in seiner Zusammenstellung (s. o.), der folgende Zahlen angibt:

von 10—19 Jahren	0 %
„ 20—29 „	3,6 „
„ 30—39 „	10 „
„ 40—49 „	26 „
„ 50—59 „	44 „
„ 60—69 „	15,4 „
„ 70 Jahren und darüber . .	1 „

Auch *Nägeli* berichtet von einer bevorzugten Beteiligung des vierten und fünften Jahrzehntes. Dagegen läßt sich aus der Zusammenstellung *Schaumanns* eine Bevorzugung der zweiten bis vierten Lebensjahrzehnte ersehen. Er sah:

von 10—19 Jahren	10 %
„ 20—29 „	22,5 „
„ 30—39 „	19,5 „
„ 40—49 „	20,0 „
„ 50—59 „	17,0 „
„ 60—69 „	8,5 „
„ 70 Jahren und darüber . .	2,5 „

Dabei verdient jedoch Berücksichtigung, daß die größte Anzahl seiner Fälle Bothriozephalus-Anämien waren, und daß die Bothriozephalus-Anämie

das mehr jugendliche Alter zu bevorzugen scheint. So sah er von im ganzen 117 Fällen im zweiten Lebensjahrzehnt 85 Bothriozephalus-Anämien gegen 32 kryptogenetische, während er bei 44 Erkrankten im sechsten Lebensjahrzehnt 16 Bothriozephalus-Anämien gegen 28 kryptogenetische beobachtete. Wenn man nur die Form der perniziösen Anämie, mit der wir vor allem zu tun haben, die kryptogenetische Anämie, berücksichtigt, so ist auch in den Statistiken *Schaumanns* eine bevorzugte Beteiligung des vierten und fünften Lebensjahrzehnts zu erkennen.

Die Diagnose der Erkrankung wurde besonders aus dem typischen Blutbefund gestellt. Nur in einigen wenigen Fällen, die moribund eingeliefert wurden, konnte kein Blutstatus gemacht werden, und die Diagnose wurde dann durch den pathologischen Sektionsbefund sichergestellt. Bis auf 14 Erkrankte zeigte das Blutbild stets ein ausgesprochen hyperchromes Verhalten, der Färbeindex lag in der Regel zwischen 1,2 und 1,5. Doch wurden auch noch höhere Werte, einmal bis 1,8 beobachtet. Es wurde dabei sehr häufig die Beobachtung gemacht, daß besonders bei den kleinen Werten der schwersten Anämie, Hämoglobin unter 10%, rote Blutkörperchen unter 100000, die Fehlergrenze der Hämoglobinbestimmung außerordentlich groß war, so daß es vorkam, daß ein in Wirklichkeit hyperchromes Blut bei einer einmaligen Bestimmung einen Färbeindex kleiner als 1 aufwies, während Kontrollbestimmungen stets den größeren Färbeindex erkennen ließen. Ein Teil der 14 oben erwähnten Fälle mit hypochronem bzw. isochromem Blutbild läßt sich sicher so erklären, daß das in Wirklichkeit hyperchrome Verhalten des Blutes bei der einmaligen Bestimmung hypochrom erschien, — eine Kontrollbestimmung war in manchem dieser 14 Fälle nicht möglich, da es sich meist um moribunde Patienten mit niedrigsten Werten handelte und die Sektion dann die gestellte Diagnose bestätigte. — In den anderen Fällen war das übrige Blutbild so charakteristisch, meist, in acht dieser Fälle, mit dem Auftreten von Megaloblasten vergesellschaftet, daß es ohne weiteres die Diagnosestellung gestattet. Es handelte sich auch stets um Zahlen, die nur wenig unter 1 lagen.

Das Blutbild der weißen Blutkörperchen war bei der großen Mehrzahl der 197 Erkrankten ein typisches. Meist ausgesprochene Leukopenie mit relativer Lymphozytose, wenn auch oft vorübergehend, bzw. nur im Anfall deutlich.

Eine Ausnahme bildeten 21 Kranke, von denen 2 eine ausgesprochene Hyperleukozytose mit 10000 bis 12000 Leukozyten erkennen ließen. — Es erscheint vielleicht sehr wahrscheinlich, daß diese beiden Erkrankten außer ihrer schweren Blutkrankheit an einem anderen zur Hyperleukozytose führenden pathologischen Prozeß (Pneumonie, Eiterung u. a.) erkrankt

waren. — Von den übrigen 19, die normale Leukozytenwerte hatten, ließen fast die Hälfte eine relative Lymphozytose erkennen. Lymphozytenzahlen von 40—60%.

Auftreten von verschieden großen, insbesondere von besonders umfangreichen voluminösen roten Blutkörperchen wurde in den untersuchten Fällen stets, auch hier nicht bei jeder Blutuntersuchung beobachtet, typische Megalozyten wurden bei 57 Kranken, typische Megaloblasten bei 52 gefunden. In den meisten Blutbildern wurde außerdem mehr oder weniger ausgesprochene Poikilozytose gefunden, und sehr oft, bei 61 Patienten, vereinzelte Normozyten und, bei 46 Kranken, getüpfelte Erythrozyten.

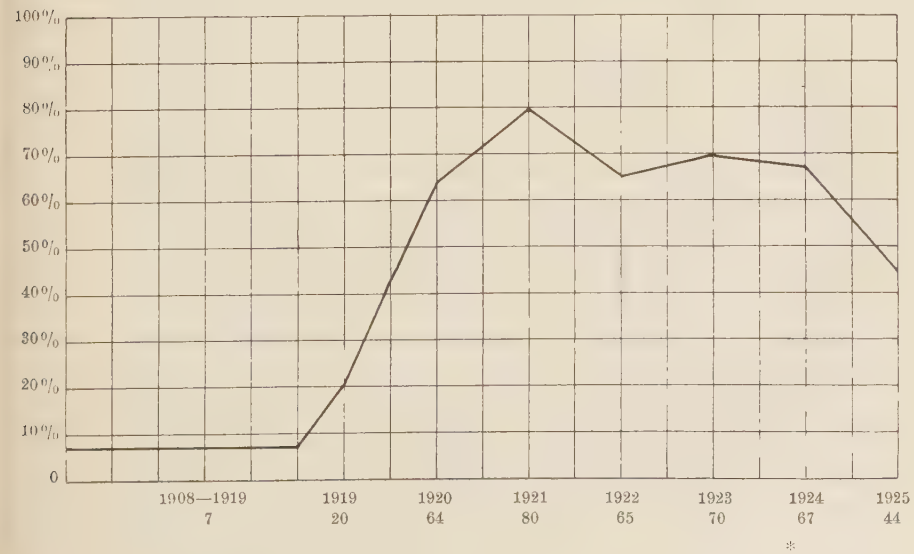
Auffallend häufig, bei 25 Fällen, fand sich eine ausgesprochene Eosinophilie bis 8 und 10%; einmal sogar bis 13%, ohne daß sich eine Ursache, Parasiten, Asthma u. a. feststellen ließ.

Als regelmäßiges Symptom der perniziösen Anämie wurde stets eine subikterische, strohgelbe Verfärbung der Skleren und der Haut gefunden, oft, in 159 Fällen ausgesprochen, in den anderen, bei denen die Diagnose meist während einer Remission gestellt wurde, angedeutet, verursacht durch die Urobilinämie im Blutserum.

Als nächst häufiges Symptom beobachteten wir Zungenerscheinungen, bei 90 Erkrankten Zungenbrennen, bei 88 Möllersche Glossitis mit teils atrophischen Papillen, insbesondere im Bereich der Spitze und der Ränder der Zunge. Dabei erscheint es auffällig, daß besonders die Häufigkeit des Symptoms des Zungenbrennens seit der Zeit vor dem Kriege erheblich zu-

4. Kurve

Prozentzahl der mit Zungenbrennen Erkrankten zur Gesamtfrequenz der p. A.



*

genommen hat. So wurde von den von 1908 bis 1919 beobachteten 70 Erkrankten nur fünfmal Zungenbrennen angegeben; also in etwa 7%, während 1923 70% der Erkrankten über Zugenbrennen klagten. Eine Zahl, die 1925 wieder auf 44% herabging. Anschaulich gibt das folgende graphische Darstellung wieder, bei der die Prozentzahl der über Zungenbrennen klagenden Patienten zur Gesamtzahl eingetragen wurde. Bis 1919 wurde der Durchschnittswert von 7% verwendet.

Man erkennt daraus, daß fast parallel der Frequenzkurve der perniziösen Anämie ein Ansteigen und Absinken der Prozentzahl der mit Zungenbrennen Erkrankten stattfand. Fast parallel, denn der Höhepunkt der beobachteten Zungenbrennen-Prozentzahl 1921 (mit 80%) geht der höchsten absoluten Frequenzzahl 1923 um 2 Jahre voraus. — Man fühlt sich fast versucht, aus dem mehr oder weniger häufigen Auftreten von Zungenbrennen einen prognostischen Schluß zu ziehen für die Erkrankungsfrequenz der darauffolgenden Zeit. Wenn das zuträfe, so wäre zu erwarten, daß bei der zur Zeit (1925) verhältnismäßig stark abnehmenden prozentualen Häufigkeit des Zungenbrennens (alles stets bei den Neuerkrankten) auf ein rasches weiteres Zurückgehen der Häufigkeit der perniziösen Anämie zu schließen ist. —

Bei 10 Kranken konnte festgestellt werden, daß das Zungenbrennen dem Ausbruch der Bluterkrankung oft um Jahre vorausging; in einem Falle 18, in einem anderen 30 Jahre. Bei einem anderen Patienten, der wegen typischer Möllerscher Glossitis der Medizinischen Poliklinik wegen Verdachtes auf perniziöse Anämie zugeschickt wurde, ließ sich im Blute noch kein anormaler Blutbefund feststellen; einige Jahre später ist derselbe Patient an typischer Biermerscher Anämie gestorben. Oft ist demnach das Zungenbrennen das einzige Frühsymptom der Erkrankung. Dasselbe gilt für die anderen Symptome seitens des Intestinaltraktes, die Achylia gastrica und andere Erscheinungen seitens des Magen-Darmkanals, Obstipationen, Durchfälle usw.

Eine Achylia gastrica bzw. Anazidität wurde bei 104 Patienten festgestellt. Nur bei zwei Patienten fanden sich Spuren von Salzsäure im Magensaft. Bei den übrigen größtenteils in den ersten Jahren dieser Zusammenstellung beobachteten Kranken wurde der Magensaft nicht untersucht.

In 98% der Untersuchten fanden sich bei der ersten Ausheberung zahlreiche Kolibazillen im Magensaft.

In drei Fällen konnte nachgewiesen werden, daß die Achylia gastrica schon vor Ausbruch der Bluterkrankung bestanden hatte: einmal handelte es sich um einen Patienten mit perniziöser Anämie, der schon zwei Jahre vorher wegen Verdauungsbeschwerden die Klinik aufgesucht hatte und bei

dem damals eine Achylia gastrica festgestellt worden war. Die beiden anderen Fälle waren ähnlich, nur war die zwischen Feststellung der Achylie und Ausbruch der Bluterkrankung liegende Zeit kürzer. In acht weiteren Fällen war es höchstwahrscheinlich, daß die Achylie schon längere Zeit bestanden hatte; man konnte es fast mit Sicherheit aus den zum Teil seit langen Jahren vorher auftretenden Erscheinungen von seiten des Darmkanals schließen: Durchfälle, Obstipationen und abwechselnd beides. Ein Patient hatte diese Beschwerden 30 Jahre, ein anderer 20 Jahre, die anderen sechs und weniger Jahre vor Ausbruch der schweren Anämie. — In der Literatur wird von Kranken berichtet, bei denen 20 und 25 Jahre vor Ausbruch der perniziösen Anämie die Achylia gastrica festgestellt wurde (*Riley*).

Als gleichzeitig mit der Blutkrankheit vorhandenes Symptom waren die erwähnten Magen-Darmerscheinungen, Durchfälle usw. fast stets in mehr oder weniger ausgesprochener Weise vorhanden.

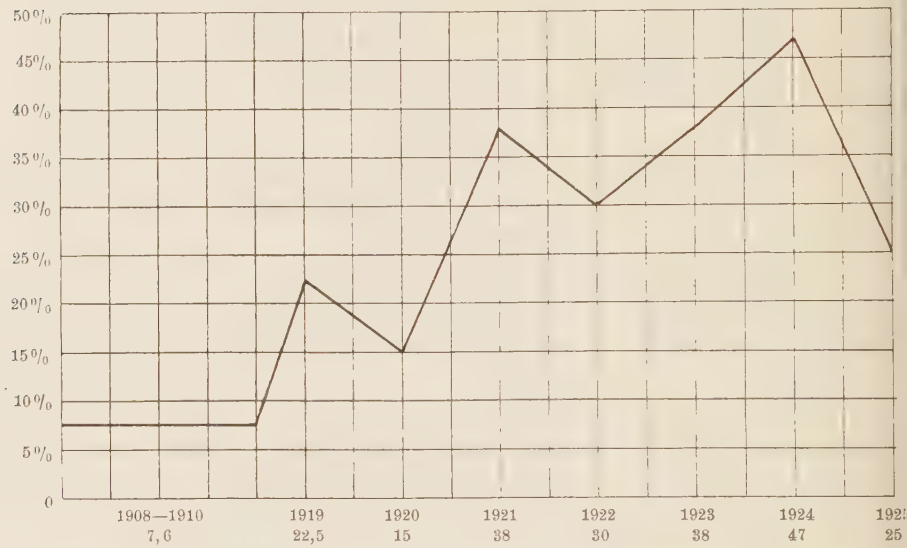
Störungen seitens des Nervensystems wurden hier recht häufig: bei 51 unserer Patienten gefunden. Auch hier deutet die prozentual sehr hohe Beteiligung der in den Nachkriegsjahren Erkrankten auf das besonders in diesen Jahren deutliche bösartige Auftreten der Erkrankung hin, und der Rückgang der prozentualen Beteiligung der perniziösen Anämie-Kranken an Nervensymptomen in den letzten Jahren läßt, vielleicht ähnlich wie beim Zungenbrennen, einen günstigen Rückschluß auf die perniziöse Anämie-Morbidität, wenigstens auf die Bösartigkeit, in den kommenden Jahren zu. Vor 1919 betrug die Zahl der an Nervensymptomen erkrankten Biermer-Anämie-Kranken durchschnittlich 7,6%, eine Zahl, die bis 1924 auf 47% stieg, um im letzten Jahre wieder auf 25% zurückzugehen. Deutlich gibt untenstehende Kurve über dies Verhalten Aufschluß.

Am häufigsten, von 27 Kranken, wurde über Parästhesien ohne nachweisbare organische Schädigung des Nervensystems geklagt. Störungen in der Pyramidenbahn ließen sich bei 10 Patienten nachweisen. Sehr häufig, 22mal, waren deutliche Symptome seitens der Hinterstränge erkennbar. So wurde bei 7 Kranken ausgesprochene Ataxie gefunden; bei 5 Erkrankten ohne sonstige Nervensymptome war das Rombergsche Phänomen ausgesprochen positiv. Erloschene Patellarreflexe wurden bei sechs Fällen festgestellt. Drei Kranke ließen deutliche anästhetische Zonen erkennen, und in einem Falle wurden ausgesprochene Blasenstörungen mit Incontinentia urinae beobachtet. — Die anatomische Grundlage dieser Nervensymptome ist (*Schaumann*) „teils in zerstreuten kleinen Blutungen" als Ausdruck der „allgemeinen hämorrhagischen Diathese, welche die perniziöse Anämie begleitet", teils in „über das ganze zentrale Nervensystem zerstreuten kleinen degenerativen Herden" zu suchen, die nicht Folge von Anämieein-

wirkung sind, sondern Degenerationserscheinungen, die wohl durch das gleiche Gift, welches die perniziöse Anämie erzeugt, direkt verursacht werden (Bakteriengift, Seyderhelms Bothriocephalin, dessen chemische und toxische Eigenschaften übrigens neuerdings von *Gösta Becker*, *Eino-Helander* und *Paavo Sinola* bestätigt wurden). *Hurst* führt die Nerven-

5. Kurve

Prozentzahl der mit Nervensymptomen Erkrankten zur Gesamtzahl der p. A.



symptome auf eine funikuläre Myelitis durch eine chronische septische Infektion zurück, die er mit anderen englischen und amerikanischen Forschern als letzte Ursache der perniziösen Anämie ansprechen möchte (s. u.).

Die typischen Markveränderungen bei der perniziösen Anämie bestehen in „primär isolierten Herden" (*Wohlwill*) mit anschließenden sekundären Degenerationen. Diese Herde befallen „ausschließlich die weiße Substanz und ganz überwiegend die langen Stränge", zuerst meist die Burdachschen Stränge des Halsmarkes und dann fortschreitend den übrigen Teil des Markes. Die graue Substanz und ein schmaler Streifen um dieselben bleiben in charakteristischer Weise frei, die hinteren Wurzeln bleiben mit ganz wenig Ausnahmen stets frei, so daß diese Erscheinung geradezu als differentialdiagnostisches Kennzeichen gegenüber der Tabes angegeben wird (*Wohlwill*). Zunächst degenerieren die Achsenzylinder, und dann zerfällt die Markscheide, und das Endprodukt dieses degenerativen Prozesses sind sogenannte „Lückenfelder", in denen jedoch „lange nicht alle Fasern" betroffen sind, und von denen sekundäre Degenerationen in den langen Rückenmarks-

strängen ausgehen. In der grauen Substanz findet man diese Lückenfelder nicht, dort sowohl wie im Gehirn kommt es bei perniziöser Anämie dagegen zu Veränderungen, die durch Blutungen verursacht werden und die charakteristische Herde mit Gliazellwall hinterlassen. Befallen wird von diesen Blutungen vorwiegend die Clarkesche Säule, am wenigsten die Vorderhörner (*Wohlwill*).

Die Entstehung der degenerativen Herde im Mark bei der perniziösen Anämie ist nicht unbedingt von einer vorhergehenden Blutverschlechterung abhängig. Oft sind Nervensymptome und Rückenmarksveränderungen festzustellen, ehe das Blutbild eine Veränderung zeigt. Es wird sich wohl um den Einfluß desselben Giftstoffes handeln, der einmal zuerst am Blut, ein andermal zuerst am Nervensystem und ein drittes Mal zu gleicher Zeit an beiden Schädigungen verursacht (*Wohlwill*).

An anderen Symptomen wurden sehr häufig, bei 48 Kranken, andere Blutungen festgestellt, größtenteils Netzhauthämorrhagien, doch auch Hautblutungen, häufiges Zahnfleisch- und Nasenbluten.

Zahndefekte mit oder ohne Alveolarpyorrhöe wurden bei fast 100% der Kranken gesehen. Englische und amerikanische Autoren, die diese Erscheinung auch bei fast allen Fällen beschreiben, sprechen sogar die Vermutung aus, daß hier vielleicht eine letzte Ursache der perniziösen Anämie zu suchen sei, indem durch Infektion vom Munde aus chronische Entzündung mit Atrophie der Magenwand und Achylia gastrica entstände, die dann auf dem Wege über Darminfektion zur perniziösen Anämie führe, insbesondere beschuldigen sie (*Hurst*) einen Streptococcus longus, den sie im Duodenum nachgewiesen haben, als den vielleicht letzten Schuldigen (*Riley, Hurst*).

Bei 45 Patienten wurden während der Anfälle Ödeme beobachtet. Eine Milzschwellung wurde fünfmal, eine ausgesprochene Leberschwellung einmal gesehen.

Der Verlauf der Erkrankung war in den Fällen, die vom ersten Beginn an beobachtet werden konnten, stets typisch. Nur in wenigen Fällen, die mit meist niedrigsten Blutwerten eingeliefert wurden und die progredient ad exitum führten, waren anamnestisch keine früheren Anfälle festzustellen. Bei den meisten wurden eine oder mehrere Remissionen beobachtet oder anamnestisch angegeben. Stets waren die ersten Anfälle die leichteren, auf die sich oft der Patient nur besann, wenn er ausdrücklich danach gefragt wurde, z. B. gab ein Patient an, er sei wohl einmal vor einem halben Jahr etwas blaß und gelblich gewesen und habe sich etwas müde gefühlt, doch sei es wieder verschwunden, und er habe nichts Ernsteres dabei angenommen.

Der erste Anfall ließ sich meist leicht mit oder ohne Therapie in

Remission überführen. Im zweiten Anfall wurde meist mit Arsen und eventuell Bluttransfusion eine weitere Remission erzielt. Der dritte Anfall reagierte nur schwer und langsam, oft nicht mehr auf die gleiche Therapie. Und dann schritt die Erkrankung progredient fort bis zum Tode. Nur eine Ausnahme von diesem typischen Verlauf wurde gesehen, ein Patient, der im sechsten Anfall mit Arsen und Diät noch zur Remission kam. — Alle Anfälle waren in der Klinik beobachtet worden; der erste 1905, damals allerdings unter der Diagnose „Ikterus", doch schon damals bestand ein Färbeindex von $40 : 2 \times 20$, und später wurde dieser Ikterus als erster Anfall der perniziösen Anämie angesehen. 1906 wurden zwei Anfälle beobachtet, 1907 einer. Dabei wurde bei einem Färbeindex von $31 : 2 \times 13$ auch die Anazidität festgestellt, 1908 wurden wieder zwei Anfälle gesehen, und jedesmal nur durch Arsen schnelle Besserung erzielt. Die Diagnose dieses Falles ist durch typischen Blutbefund mit Megaloblasten sichergestellt. —

Ein atypischer Verlauf der Erkrankung in der letzten Zeit gegen früher ließ sich mit Ausnahme der erwähnten Veränderungen in dem prozentualen Auftreten des Symptoms des Zungenbrennens und der Nervensymptome niemals erkennen. Doch hat es den Anschein, als ob in den letzten Jahren die Zeiten der Remissionen wesentlich länger würden. Allerdings wurde schon 1909 ein perniziöser Anämie-Kranker im zweiten Anfall beobachtet, der schon 1904 unter den Diagnose perniziöse Anämie mit Färbeindex von $40 : 22$ erkrankt war und 5 Jahre rezidivfrei geblieben war; auch kamen vor dem Kriege schon Remissionen vor, die $1\frac{1}{2}$ bis 2 Jahre anhielten. Während der Kriegsjahre und der ersten Nachkriegsjahre waren solche länger dauernden Remissionen jedoch außerordentlich selten. Oft wurden im Verlauf eines Jahres zwei und sogar drei Anfälle gesehen. Dagegen hat es in den letzten Jahren, wie schon erwähnt, den Anschein, als ob die Durchschnittsdauer der Remissionen erheblich länger würde. Oft wurden Patienten beobachtet, die 2—3 Jahre, einmal bis $4\frac{1}{2}$ Jahre, rezidivfrei blieben und z. T. noch in Beobachtung sind, vielleicht ein Erfolg der in letzter Zeit eingeschlagenen Therapie.

In den Fällen, die zur Autopsie gelangten, bestätigte der Pathologe stets die gestellte Diagnose. Regelmäßig waren die charakteristischen Veränderungen am Knochenmark, die Hämosiderose der inneren Organe neben der allgemeinen Anämie gefunden worden. In vier der sezierten Patienten wurden Nebenbefunde festgestellt: einmal Pericarditis adhaesiva, einmal eine Hydronephrose, einmal beides zusammen und einmal eine Pachymeningitis chronica, wohl alles Zufallsbefunde, die mit der perniziösen Anämie in keinem ursächlichen Zusammenhange stehen.

Bei den Fällen der hiesigen Klinik handelt es sich fast nur um krypto-

genetische echte *Biermer*sche Anämie; eine durch bekannte Ursachen hervorgerufene perniziöse Anämie wurde mit Sicherheit nur bei zwei Kranken beobachtet, die beide Askariden im Darm beherbergten und nach Abtreibung derselben geheilt waren. Eine dieser Kranken, die aus Breskow a. d. Spree stammte, wies sogar Nervensymptome (Parästhesien) auf. Ihr Blutbefund ergab bei starker Hyperchromie (Hämoglobin 45%, rote 1,2 Mill.) und typischem Blutbild als Besonderheit eine Eosinophilie von 8%.

Andere Wurmerkrankungen wurden bis auf vier Fälle, die Oxyuren im Darm beherbergten und die der kryptogenetischen Anämie zugerechnet werden müssen, nicht beobachtet.

Eine durch Gravidität hervorgerufene perniziöse Anämie wurde nicht festgestellt. Dagegen war es in zwei Fällen nicht ganz auszuschließen, daß die Lues eine gewisse Rolle gespielt hatte. Ein Patient, der 2 Jahre vorher eine Syphilis akquiriert hatte und bei dem noch deutliche Symptome: Ulkusnarbe, Exanthem, zu erkennen waren, und eine Patientin, die durch häufige Fehlgeburten sehr verdächtig auf Lues erschien. In beiden Fällen war jedoch die Wassermannsche Reaktion im Blut negativ, doch trat auf Salvarsan Besserung ein, wobei es sehr fraglich erscheint, ob diese Salvarsanwirkung eine antiluetische Wirkung oder eine Arsenblutwirkung war. Wahrscheinlich erscheint bei der negativen Wassermannschen Reaktion das letztere, deshalb wurden beide Fälle der kryptogenetischen Anämie zugerechnet. — Das Gegenteil wäre nur dann anzunehmen, wenn beide Kranke nun nach ausgeheilter Lues dauernd gesund und rezidivfrei blieben. —

Blutungen als Ursache von perniziöser Anämie wurden niemals festgestellt. Es wurde zwar einmal eine Patientin beobachtet, die schon 5 Jahre vorher wegen „sekundärer Anämie" nach schweren Hämorrhoidalblutungen in klinischer Behandlung gewesen war; doch war damals das Blutbild (Hb. 20%, rote 1,4 Mill., Poikylozytose) nicht ganz eindeutig gewesen, und damals schon wurde die bestehende Achylia gastrica gefunden. Wahrscheinlich hatte es sich um den ersten Anfall ihrer perniziösen Anämie gehandelt, und es ist wohl nicht angängig, von ihrer schweren Hämorrhoidalblutung als eventuelle Ursache der perniziösen Anämie zu sprechen. Das Umgekehrte wird zutreffen. Die perniziöse Anämie war vielleicht Ursache der schweren Blutungen.

Drei der hier beobachteten perniziösen Anämie-Kranken waren gleichzeitig mit Grippe erkrankt, fünf andere gaben an, eine Grippe überstanden zu haben, und im Anschluß an diese habe sich ihre jetzige Krankheit entwickelt. Eine verursachende ätiologische Bedeutung kann der Grippe bei diesen Fällen, die meist während der großen Grippeepidemien beobachtet

wurden, jedoch nicht zugesprochen werden; es waren wohl Zufallserscheinungen.

Dagegen scheinen Darmerkrankungen eine bedeutungsvolle Rolle zu spielen. Sie wurden hier bei 24 Patienten bzw. 12,5% aller perniziösen Anämie-Kranken anamnestisch festgestellt. Vielleicht wird durch eine schwere Darmerkrankung eine bakterizide Eigenschaft der Dünndarmschleimhaut vernichtet (Fehlen von „Bakteriostaninen", *Bogendörfer*[1])).

Insbesondere scheint die Ruhr als krankheitsauslösender Faktor eine recht wesentliche Rolle zu spielen. 12 Patienten mit überstandener Ruhr wurden beobachtet. Bei 4 von diesen hatte sich die schwere Anämie in direktem Anschluß an die Ruhr entwickelt. Die anderen waren alle verhältnismäßig kurze Zeit (¾—6 Jahre) vor dem Ausbruch der Blutkrankheit an Ruhr erkrankt gewesen, ohne daß sie diese mit der späteren Krankheit in Verbindung brachten.

Eine wesentlich geringere Bedeutung kommt nach unseren Erfahrungen, trotz der gegenteiligen Ansicht anderer Autoren (*Schaumann* und *Saltzmann*) überstandenem Typhus zu, nicht der beobachteten Zahl der Fälle wegen — es wurden im ganzen acht perniziöse Anämie-Kranke mit früherem Typhus beobachtet —, sondern vor allem wegen des großen Zwischenraumes zwischen Typhus und Bluterkrankung. Bei keinem dieser acht Patienten hatte sich die Bluterkrankung in direktem Anschluß an den Typhus entwickelt, bei allen war der zeitliche Zwischenraum relativ recht groß, zwischen 13 und 36 Jahren gewesen. Ein Patient hatte vor 25 Jahren Cholera überstanden, ein anderer war an schwerster Bleivergiftung erkrankt gewesen, und ein Kranker gab an, er habe sich durch ein Gericht verdorbener Fische einen recht schweren Magen-Darmkatarrh zugezogen, und im direkten Anschluß daran sei seine Blutkrankheit entstanden.

Die Krankheitsdauer der hier beobachteten Patienten betrug bei den von Anfang bis Ende behandelten Fällen 1—5 Jahre, doch hat es, wie oben erwähnt, den Anschein, als ob Krankheitsdauer, vor allem Remissionszeit, in den letzten Jahren im Zunehmen begriffen wären. So wurde noch 1920 und 1921 eine ungefähre durchschnittliche Remissionszeit von ½—¾ Jahr beobachtet, und es wurden wiederholt Patienten mit zwei, sogar drei Anfällen in einem Jahre gesehen, während das seit 1923 außerordentlich selten wurde, bzw. in dem letzten Jahre nicht mehr vorkam. Allerdings ist dabei festzustellen, daß auch vor dem Kriege eine relativ lange Remissionszeit die Regel war, und daß schon 1909 Kranke be-

[1]) Inzwischen hat *Radel* bei Nachprüfung der *Bogendörfer*schen Versuche dessen Ergebnisse nicht bestätigen können: er fand bei der Verarbeitung von Dünndarmschleimhaut keine das Wachstum von Bakterien hemmende Substanzen. Zschr. f. d. ges. exper. M. 1926.

obachtet wurden, die im einen Fall 2, im anderen 4 Jahre anfallsfrei geblieben waren. — Eine solch ungewöhnlich lange Remissionszeit, wie sie etwa *Swan* berichtet, 14 Jahre anfallsfrei, sahen wir niemals. — Es wird wohl nicht allein das Verdienst der eingeschlagenen Therapie sein, die die durchschnittliche Remissionszeit wieder verlängerte, sondern die letzte Ursache dieser Erscheinung wird in der allgemeinen Hinfälligkeit, hervorgerufen durch Kriegs- und vor allem Nachkriegszeit, liegen, die in den letzten Jahren anscheinend beginnt, überwunden zu werden.

Gewiß aber ist auch der angewandten Therapie ein bedeutender Einfluß zuzusprechen. Das beweist schon die Beobachtung, daß nicht in den Jahren des besonders gehäuften und bösartigsten Auftretens (besonders 1923) die kürzesten Durchschnittsremissionszeiten beobachtet wurden, sondern einige Jahre früher. Es ist besonders das Verdienst *Seyderhelms*, der diese Therapie ausbaute und auf eine kausale Grundlage stellte. *Seyderhelm* hatte mit Sicherheit nachgewiesen, daß bei jeder perniziösen Anämie eine erhöhte Fäulnis mit starker Koliwucherung (Indikanurie) besonders während der Anfälle im Dünndarm vor sich geht. Insbesondere bewiesen das die zehn Fälle, bei denen ein Anus praeternaturalis an der untersten Dünndarmschlinge angelegt wurde, wobei der entleerte Dünndarmstuhl stets, wenigstens anfangs, hochgradig fäkulent war.

Es gelang ihm auch, den experimentellen Nachweis zu erbringen, daß sich durch künstliche Erzeugung von Fäulnis im Dünndarm Blutintoxikation und perniziöse Anämie hervorrufen ließ: zum Teil wurden diese Versuche an Hunden ausgeführt, bei denen durch Anlegung von Darmstenose Stagnation mit Fäulnis im Dünndarm erzeugt wurde und von denen einige dann an typischer perniziöser Anämie erkrankten. Zum Teil wurde der experimentelle Nachweis beim Menschen bei den Fällen von den oben erwähnten zehn mit Anus praeternaturalis gebracht, die nach Anlegung des künstlichen Anus bzw. Ausschaltung des Dickdarms innerhalb kurzem normalen Dünndarmstuhl entleerten (Indikan-) und parallelgehende Besserung aufwiesen, und umgekehrt nach Schluß des Anus und Wiedervereinigung von Dick- und Dünndarm rapiden Blutzerfall mit gleichzeitiger erneuter Fäulnis im Dünndarm — bewiesen durch Indikanurie intra vitam und Sektionsbefund post mortem. — Das gleiche wurde von verschiedenen anderen Autoren bestätigt (*Dixon*, *Burns*, *Giffon*, *Tinozzi*).

Ähnlich wie die durch experimentelle Dünndarmstenosierung hervorgerufenen perniziösen Anämie-Fälle sind auch die in der Literatur bekannten Fälle mit Dünndarm- bzw. Zökumstenose aufzufassen, so der Fall von *E. Meulengracht* und der von *J. Kretz*, beide mit tuberkulösen Darmstrikturen.

Daß es vor allem das Bacterium coli ist, welches bei der sog. krypto-

genetischen perniziösen Anämie eine besondere verhängnisvolle Rolle spielt, wurde durch *Seyderhelm* dadurch nachgewiesen, daß es ganz analog den Blutgiften der Helminthen (Bothriozephalin u. a.) Stoffe enthält, mit denen sich experimentell perniziöse Anämie erzeugen läßt. Andere ausländische Autoren beschuldigen allerdings andere Bakterien, so *Hurst*, wie oben erwähnt, einen Streptococcus longus, *Alpert* einen Bacillus aerogenes-capsulatus oder Bacillus Welchius, der von *Moench*, *Kahn* und *Torrey* regelmäßig in auffallend großer Anzahl im Stuhl von perniziösen Anämie-Kranken gefunden wurde, und aus dem es auch gelang, ein Blutgift zu isolieren, welches perniziöse Anämie erzeugte. Doch wird der Gedanke an einen Einfluß in der Hauptsache durch Koli schon allein durch das absolute Vorherrschen dieses Bakterienstammes im ganzen Dünndarm bis zum Magen nahegelegt. — Bis auf zwei der darauf untersuchten Fälle wurden bei allen Patienten, wie oben erwähnt, im nüchternen Magen vor Beginn der Behandlung massenhaft Koli nachgewiesen (*Wichels*); ebenso häufig fand *Jülich* dieselben bei Kulturen, die er aus dem Duodenalinhalt züchtete. Nach *Lucksch* handelt es sich jedoch nicht um die gewöhnlichen Kolibazillen, sondern die Kolistämme der perniziösen Anämie zeichneten sich durch kleine Eigentümlichkeiten des Wachstums und besonders durch eine Unangreifbarkeit von seiten der Phagozyten aus, er nennt sie „bakteriophagenfest". Auch *S. Cohn*, Stettin, hat neuerdings auf das besondere biologische Verhalten der Koli bei perniziöser Anämie hingewiesen, so z. B. gefunden, daß die Kolibazillen aus dem Dünndarm des perniziös Anämischen gegen Natriumbikarbonatlösung ganz bedeutend weniger widerstandsfähig sind als die Kolibazillen aus dem Dickdarm desselben Kranken.

Ein prinzipieller Unterschied zwischen der sog. „kryptogenetischen" Anämie und der durch bekannte Ursachen besteht nach allem wahrscheinlich nicht. Der Unterschied liegt nur im therapeutischen Erfolg. In dem einen Falle vermag die erfolgreiche Wurmkur die Ursache zu beseitigen, die Krankheit zu heilen; im anderen Falle ist es bisher noch nicht gelungen, die Koli restlos aus dem Dünndarm zu verdrängen und auf ihr Reich, den Dickdarm, wo sie unschädlich sind, dauernd zu beschränken. Sollte das eines Tages erreicht werden, dann wird vielleicht der Tag gekommen sein, an dem man von einer Heilung auch der kryptogenetischen *Biermer*-Anämie sprechen wird.

Gewiß spielt wohl auch eine Disposition eine große Rolle, nicht jeder mit Dünndarmstenose und Dünndarmfäulnis erkrankt an perniziöser Anämie, wie auch nicht jeder, der Bothriozephalus und andere Helminthen im Darm beherbergt. Doch vielleicht ist diese Disposition nur der Ausdruck für ein Darmleiden, eine Darminsuffizienz mit bestimmenden organischen

Grundlagen, die nur bisher nicht erkannt und deshalb von der Therapie nicht erfaßt werden konnten. — Dafür spricht auch, daß *Wallgren* bei der perniziösen Anämie anatomische Veränderungen im Darm nachweisen konnte, die wohl sicher das Endprodukt eines organischen Prozesses sind.

Immerhin ist unsere heutige Therapie der perniziösen Anämie darauf eingestellt, die Koli und die damit verbundene Darmfäulnis zurückzudrängen. Die Koliwachstum, Darmfäulnis begünstigende Achylia gastrica wurde durch große Mengen Salzsäure + Pepsin paralysiert und mit Erfolg: bei späteren Ausheberungen erwies sich der Magensaft, der anfangs massenhaft Koli enthielt, stets steril. Die durch Eiweißfäulnis kolibegünstigende animalische Nahrung wurde durch ausschließlich vegetarische Diät ersetzt; auch hier mit deutlichem Erfolg, dadurch erkennbar, daß jedes Überschreiten der Diät oft sofortige erhöhte Fäulnis (Indikanurie) mit erhöhtem Blutzerfall (Urobilin ++, Urobilinogen ++) und umgekehrt nach sich zog, was die betreffenden Patienten oft sogleich an ihrem körperlichen Wohlbefinden spürten, so daß manche selbst angaben, sie könnten kein Fleisch und besonders keine Wurst vertragen.

Daß neben dieser kausalen Therapie die einzelnen Anfälle mit Arsen, Eisen und evtl. Bluttransfusionen behandelt wurden, ist selbstverständlich.

Bei einer Begutachtung eines an perniziöser Anämie Erkrankten, ob Unfallfolge, Dienstbeschädigung u. a. vorliegt, würden wir unter Berücksichtigung aller oben erwähnten Tatsachen etwa folgende Stellung einnehmen:

Wir würden gewisse äußere Einflüsse als begünstigende oder auslösende Ursachen anerkennen, das gilt vor allem für Darmerkrankungen, an die sich im direkten Anschluß oder geringem Abstand die perniziöse Anämie entwickelte. Ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang ist nicht unbedingte Voraussetzung. Denn erstens könnte ein erster Anfall, der vielleicht in direkter Folge der Darmerkrankung aufgetreten sein mag, so leicht gewesen sein, daß er unbemerkt blieb und daß die perniziöse Anämie erst beim zweiten schwereren Anfall festgestellt wurde nach einer Remissionszeit von etwa 1—2 Jahren, und zweitens wird wohl stets eine kürzere oder längere Zeit vergehen, bis die Darmerkrankung auf dem Wege über dauernde Darmschädigung und Fäulnis im Dünndarm zur Blutintoxikation geführt hat, bis die Abwehrkräfte des Körpers erliegen.

Von den oben erwähnten Darmerkrankungen würden wir vor allem die Ruhr, an die sich bei den hier beobachteten Fällen stets in direktem oder relativ kurzem Anschluß die perniziöse Anämie entwickelte, als auslösend oder begünstigend anerkennen, vielleicht auch die erwähnte schwere Fischvergiftung mit anschließender perniziöser Anämie. Die anderen Darmerkrankungen, Typhus usw., an die sich meist in sehr weitem Ab-

stand die Blutkrankheit anschloß (bei Typhus bis zu 36 Jahren), werden wohl nicht als beeinflussend anzuerkennen sein, sondern als gänzlich unabhängig aufgefaßt werden müssen. Selbstverständlich werden wir Wurmerkrankungen, nach deren Beseitigung eine Heilung stattfindet, als verursachend anerkennen und selbst dann, wenn eine vollständige Heilung nicht eintrat, und es später zu erneuten Anfällen ohne Wurmleiden kommt, werden wir die Wurmerkrankung, die zum ersten Anfall führte, als Ursache ansprechen: die Darmschädigung war dann eben beim ersten Anfall so weitgehend gewesen, daß sie auf die Dauer irreparabel wurde.

Unter gewissen Bedingungen würden wir selbst traumatische äußere Ursachen anerkennen, z. B. würden wir bei einem Kriegsverletzten, bei dem ein Bauchschuß eine Darmstriktur verursachte und bei dem sich vielleicht auf dem Wege über die Striktur Darmfäulnis, Blutintoxikation, perniziöse Anämie entwickelte, K.D.B. annehmen. Die Berechtigung dazu ergibt sich ohne weiteres aus oben erwähnten Tierversuchen. Auch andere äußere Einflüsse wären unter Umständen zu berücksichtigen. So hat *W. Heubner* sich in einer Oberbegutachtung eines Werftarbeiters, der nach längerer Asphaltierungsarbeit in einem schlecht gelüfteten Raume unter dem Bilde einer progredient, innerhalb 8 Wochen ad exitum führenden perniziösen Anämie erkrankte, dahin ausgesprochen, daß den eingeatmeten Teerdämpfen zum mindesten eine die Krankheit im ungünstigen Sinne beeinflussende, wenn nicht verursachende Wirkung zuzusprechen war. Die sog. konstitutionelle Ursache der perniziösen Anämie ist vielleicht nur der Ausdruck für eine besondere Hinfälligkeit des Körpers, ein Erliegen von Abwehrkräften, verursacht letzten Endes nicht durch eigentliche Konstitution, sondern durch bisher nicht erkannte äußere Einflüsse, die vielleicht in Ernährungsanomalien zu suchen sind. Denn es spielen gewiß noch ganz andere äußere Ursachen eine große Rolle. Warum sonst die gewaltige Steigerung der perniziösen Anämie in der Zeit der größten wirtschaftlichen Not — man könnte auch sagen eine Steigerung der Volkskonstitution für perniziöse Anämie? Warum die besonders hohe „Konstitution" bei in der Ernährung sehr benachteiligten Berufen, Eisenbahnern usw.? Auch solche Betrachtungen verdienen bei einer Begutachtung gewisse Berücksichtigung.

Zusammenfassend möge zum Schluß über die Bewegung der perniziösen Anämie im Bereich der Universität Göttingen gesagt werden, daß gewiß eine bedeutende Verschlimmerung der Erkrankung bis 1923 beobachtet wurde. Insbesondere nahm nicht nur die Häufigkeit zu, sondern sie veränderte auch insofern ihren Charakter, als die Symptome, die, wie wir glauben möchten, der Ausdruck einer erhöhten Bösartigkeit, einer besonderen Hinfälligkeit des Körpers sind (Nerven-, Zungensymptome),

prozentual stark vermehrt auftraten. (Zungensymptome kamen bis zu 80% vor, gegen 7% früher, Nervenerscheinungen bis zu 47%, gegen 7,6% früher.) Seitdem jedoch macht sich eine Besserung in jeder Beziehung geltend. Nicht nur die Frequenzkurve ist im Abnehmen begriffen, sondern auch das prozentual gehäufte Auftreten der erwähnten Hinfälligkeitssymptome. (1925 klagten noch 44% der Neuerkrankten über Zungenbrennen, 25% über Nervensymptome, gegen 80% bzw. 47% einige Jahre früher), und es ist zu erhoffen, daß die perniziöse Anämie in absehbarer Zeit zu einer ebenso seltenen Erkrankung wird, als sie ehedem gewesen ist.

Literaturverzeichnis

Alport, Perniziöse Anemia. The Journal, 1925, S. 1644.

Becker, Gösta, Eino Helander und *Paavo Simola,* Versuche mit Seyderhelms „Bothriocephalin". Zschr. f. d. ges. exper. M., 1926, S. 204.

Bogendörfer, Über Bakteriostanine. Zschr. f. d. ges. M., 41, H. 4/6.

Bramwell, Byron, Anemia and some of the diseases of the bloodforming organs and ductess glands. Edinburgh and London 1899.

Brugsch-Pappenheim, in Kraus und Brugsch, Spezielle Therapie und Pathologie innerer Krankheiten. Bd. 8, Bluterkrankungen.

Cabot, Pernicious Anemie, a Study of one Hundred and ten cases. Am. J. m. sc., 1900.

S. Cohn, Über die Vorbedingungen zur Coli-Desinfektion des Dünndarms. D. Arch. f. kl. Med., 1926, S. 112.

Th. Dervis, M. m. W., 1925, Nr. 28.

Claud F. Dixon, John G. Burns und *Herbert Giffin,* Pernicious Anemia, following ileostomy. J. Am. m. Ass., 1926, Bd. 85, Nr. 1, S. 17.

Ehrlich und *Lazarus,* Die Anämie. Nothn. spez. Pathol. u. Ther., 1898, Bd. 8. 2. Aufl. von *Lazarus* und *Nägeli,* 1909 u. 1913.

Gulland und *Goodall,* The Blood. Edinburgh 1912.

W. Heubner, Vergiftung durch Teerdämpfe unter dem Bilde der perniziösen Anämie. D. Zschr. b. d. ges. gerichtl. Med., 1924, S. 29.

A. F. Hurst, Addison's Anemia and combined Degeneration of the Cord. The Journ., 1925, S. 48.

A. F. Hurst, Pathogenesis of Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord. Connection with Pernicious Anemia, Achlorhydria and Intestinal Infection. Brain, London 1925, S. 218.

W. Jülich, Zur Frage der intestinalen Entstehung der perniziösen Anämie. M. Kl., Berlin, S. 1570.

Joh. Kretz, Ein Fall von Zökumstenose und hyperchromer Anämie. Die Beziehungen zwischen Magen-Darmkanal und hämatopoetischem Apparat. M. Kl., 1925, Jahrg. 21, Nr. 24, S. 886.

Fr. Lucksch, Die Kolistämme der perniziösen Anämie. M. Kl., Berlin 1925, S. 1200.

L. M. Mönch, Kahn und *Torrey,* Fecal Flora in Pernicious Anemia. J. of Infections diseases. Chicago 1925, S. 161.

E. Meulengracht, Dünndarmstrikturen und perniziöse Anämie, Darmresektion. Acta Medica Skandinavica 1922, S. 432.

H. Müller, Die progressive perniziöse Anämie. Zürich 1877.

Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.

W. H. Rilay, Achlorhydria proceeding pernicious anemia. The Journal 1925, S. 1908
Schaumann und *Saltzmann,* in „Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blu bildenden Organe von Schittenhelm. Berlin 1925.
R. Seyderhelm, Über die Ätiologie der perniziösen Anämie, in Therapie der Gegenwar 1921.
R. Seyderhelm, Die Bedeutung des Dünndarms für die Genese der perniziösen Anämie Kl. W., 3. Jahrg., Nr. 14.
R. Seyderhelm, Die Pathogenese der perniziösen Anämie. 1922.
R. Seyderhelm, Klinische Abhandlungen über Blutkrankheiten, D. m. W., 1924, Nr. 2
Seyderhelm-Lehmann-Wichels, Experimentelle intestinale perniziöse Anämie beim Hund Kl. W., 3. Jahrg., Nr. 32.
F. Strieck, Zur Symptomatologie der Biermerschen Krankheit. M. Kl., 1924, Jahrg. 20 Nr. 44.
Wilh. Howard Swan, Pernicious Anemia with unusually long Remission. The Journa 1925, S. 1324.
Fr. P. Tinozzi, Beitrag zum Studium der Kolibazillen in den Verdauungswegen, besonder in bezug auf die p. A. Kl. W., 1925, Jahrg. 4, Nr. 21, S. 1017.
P. Wichels, Über das Vorkommen von Bacterium coli im Inhalt des nüchternen Magen bei perniziöser Anämie. Zschr. f. kl. M.
Wohlwill, in Kraus und Brugsch, Spezielle Therapie und Pathologie innerer Krankheiten Bd. X. Nervenkrankheiten, II. Teil, S. 586.
Ivan Wallgren, Über die Veränderungen des Verdauungskanals bei der perniziösen Anämie Arb. a. d. Path. Inst. d. Univ. Helsingfors. 1923.

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig